

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) A bejelentés ügyszáma: 3631/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 11. 21.

(11) Lajstromszám:

210 679 B(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 471/04
A 61 K 31/395

(40) A közzététel napja: 1993. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 06. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Domány György 15%, Budapest (HU)
dr. Szporny László 6%, Budapest (HU)
dr. Hegedűs Béla 3%, Budapest (HU)
dr. Matuz Judit 10%, Budapest (HU)
Bihari Mária 3%, Budapest (HU)
dr. Schön István 13%, Budapest (HU)
Bartáné dr. Szalai Gizella 13%, Budapest (HU)
Ezer Elemér 20%, Budapest (HU)
dr. Sággy Katalin 10%, Budapest (HU)
dr. Hajós György 4%, Budapest (HU)
ifj. dr. Szántay Csaba 3%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest
(HU)

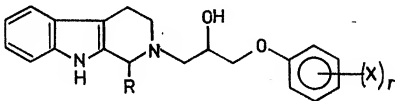
(57) **Eljárás új tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékok és
ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új
tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékok – ahol
R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, fe-
nil- vagy benzilcsoport,
X jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,

n jelentése egész szám, melynek értéke 1–5 –
és gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciók sóik elő-
állítására.

A találmány szerinti eljárással előállított új vegyü-
letek gyomorsavszelekció-gátló hatásúak.



(1)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékok – ahol R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,

X jelentése hidrogénatom vagy halogénatom, n jelentése egész szám, melynek értéke 1–5 – és gyógyszeriatilag alkalmazható savaddíciók sóik előállítására oly módon, hogy valamely (II) általános képletű tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékot – ahol R jelentése a fenti – vagy savaddíciók sóját, ez utóbbi esetben bázisfelszabadítás után, valamilyen (III) általános képletű epoxid vegülettel – ahol X és n jelentése a fenti – reagáltatunk valamilyen szerves aprotikus vagy dipoláros-aprotikus oldószerben és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegületet gyógyszeriatilag alkalmazható savaddíciók sóvá alakítjuk.

Az (I) általános képletű új vegületek jelentős farmakológiai hatással, főként gyomorsavszekréció-gátló és szövetvédő hatással bírnak, így a találmány oltalmi körébe tartozik az (I) vegületeket vagy sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítási eljárása is.

Az irodalomban ismertek az (I) általános képletű vegületekhez szerkezetileg hasonló vegületek. Így például az Indian Journal of Chemistry közleményében [Sec. B. 1989. 28B (4), 333–337] 2-acil-3-karboxi-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékokról számolnak be, melyek között vannak fekélygátló hatások. A 262 100 számú csehszlovák szabadalmi leírás ugyancsak a kettes pozícióban acilezett 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-vegyületeket ismerteti fekélygátló hatással.

A (II) általános képletű kiindulási vegületeket a következő irodalmakban ismertettek szerint állíthatjuk elő: Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 63, 2102–2111, 2245–2248 (1930), valamint 67, 2031–2035 (1934); 6 512 087 számú holland szabadalmi leírás; Justus Liebig's Annalen der Chemie 520, 107–123, (1935). A (III) általános képletű epoxid vegületek részint kereskedelmi termékek, részint az 1 069 344 számú angol szabadalmi leírás ismerteti azokat.

Az (I) általános képletű vegületek gyomorsavszekréció-gátló hatását a Shay-módszerrel [Gastroenterology, 5, 43–61 (1945)] vizsgáltuk. A vizsgálat abban állt, hogy 120–150 g-os, nőstény H-Wistar patkányokat 24 órán át éhezettünk részes ketreben. Az állatok vizet kaptak. Ezután enyhé en nárkózisban az állatok pylorusát leköttöttük. A vizsgálandó vegületeket műtét közben kapták az állatok. Négy óra múlva az állatokat újra nárkózissal megöltük. A gyomor kivétele után a gyomortartalom térfogatát és pH-ját lemértük. Az esetek egy részében a sósavtartalmat titrással határoztuk meg.

A vegületesádl egyik leghatásosabb képviselője, az 1. példa szerinti előállított (4)-2-{3-(pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil}-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol ED₅₀ értéke a fenti modellen 24,1 mg/kg p. o. Összehasonlítással megadjuk, hogy a világ jelenleg egyik legnagyobb forgalmú fekélygátlója, a cimetidin, azaz az 1-ciano-2-metil-3-[(2-[(5-metil-imidazol-4-

il)-metil-tio)-etil]-guanidin ED₅₀ értéke ugyanezen a teszten 50 mg/kg p. o.

Az (I) általános képletű vegületeket úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékot valamilyen aprotikus szerves oldószerben, így például valamilyen klorozott szénhidrogénben, aromás szénhidrogénben; vagy valamilyen dipoláris-aprotikus oldószerben, így dimetil-formamidban valamilyen (III) általános képletű epoxid vegülettel reagáltatunk. Az addíciók reakciót az alkalmazott oldószer forráshőmérsékletén hajtjuk végre. A reakció lejártszódását vékonyréteg-kromatográfiával követjük, a reakcióidő az alkalmazott oldószerrel függően 1–30 óra lehet.

A reakció lejártszódása után a kapott (I) általános képletű vegületeket kívánt esetben ártírályosítással vagy oszlop-kromatográfiával tisztítjuk, vagy ismert módon valamilyen gyógyszeriatilag alkalmazható savaddíciók sóvá alakítjuk. A sóképzést ismert módon, valamilyen közömbös szerves oldószerben, például valamilyen 1–3 szénatomos alkoholban, vagy acetonban, vagy halogénezett szénhidrogénekben, például kloroformban, vagy ezek elegyében hajtjuk végre, úgy, hogy az (I) általános képletű vegületet a fenti oldószernek valamilyenében oldjuk, majd az oldathoz addig adagoljuk a megfelelő savat, míg az elegy kénhatása enyhén savassá válik (körülbelül pH: 5–6 értéktig). A sóképzést végeztük úgy is, hogy az oldathoz a számsított mennyiségű kívánt savnak a fenti oldószernek valamilyenében készített oldatát adjuk. Ezután a kívánt savaddíciók sóit a reakcióelegyből valamilyen alkalmas módon, például szűréssel elkülönítjük.

Az R₂ helyén hidrogénatomtól eltérő szubsztituenst viselő (II) általános képletű vegületek és az (III) általános képletű vegületek racém vagy tiszta enantiomer formában léteznek. Így, minthogy a reakcióban két aszimmetriacentrum kialakulására van lehetőség, a kapott (I) általános képletű vegületek a kiindulási anyagok milyenségétől függően optikailag aktív vegületek vagy diasztereomer keverékek lehetnek. Az R helyén hidrogénatomot viselő (II) általános képletű vegületekből kiindulva, a azokat racém vagy optikailag aktív (III) epoxid vegületekkel reagáltatva (I) vegületekhez juthatunk.

A hatóanyagot a gyógyszeriparban szokásos, parenterális vagy enterális adagolásra alkalmas, nem toxikus, iners az ilyen készítményekben használatos szilárd vagy folyékony hordozóanyagokkal és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyszeriatilag készítményekké alakíthatjuk. Hordozóanyagként például vizet, zselatint, tejukrot, keményítőt, pektint, magnézium-sztearátot, sztearinsavat, talkumot, növényi olajokat, mint amilyen a földimogyoróolaj, olíva olaj stb. alkalmazhatunk. A hatóanyagot a szokásos gyógyszeriatilag készítmények formájában, például szilárd (gömbölyített vagy szögletes tabletta, dráze, kapszula, mint amilyen a kemény zselatin kapszula, pirula, kúp stb.) vagy folyékony (például olajos vagy vizes oldat, szuszpenzió, emulzió, szirup, lágú zselatin kapszula, injektálható olajos vagy vizes oldat vagy szuszpenzió stb.) alak-

ban készíthetjük ki. A szilárd vívványag mennyisége széles határok között változhat, előnyösen körülbelül 25 mg és 1 g közötti érték. A készítmények adott esetben szokásos gyógyászati segédanyagokat, például tartósítószereket, stabilizálószereket, nedvesítőszereket, emulgeálószereket, az ozmózis nyomás beállítására szolgáló sókat, puffereket, fészfőszereket, illatanyagokat stb. is tartalmazhatnak. A készítmények továbbá adott esetben más gyógyszeriatlag értékes ismert vegyületeket is tartalmazhatnak anélkül, hogy szinergikus hatás lépne fel. A készítményt előnyösen olyan dózisegységekben készíthetjük el, amelyek megfelelnek a kívánt beadási módnak. A gyógyászati készítményeket a szokásos módszerekkel készíthetjük el, melyek magukban foglalják például az alkotórészeknek a megfelelő készítményekké alakításához szükséges szitálást, keverést, granulálást és préselést vagy feloldását. A készítményeket további szokásos gyógyszeripari műveleteknek vethetjük alá (például sterilizálás).

Az alább következő példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik anélkül, hogy igényünket ezekre a példákra korlátoznánk.

1. példa

(\pm)-2-[3-(Pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol [(I), X = H, X = fluoratom, n = 5]

6,88 g (0,040 mol) 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol és 8,2 ml (0,042 mol) (\pm)-1,2-epoxi-3-pentafluor-fenoxi-propánt 120 ml kloroformban 22 órán át forralunk, majd a hűtés után kivált csapadékot szűrjük, kloroformmal mossuk, levegőn szárítjuk.

Termelés: 5,62 g (34%)
Olvadáspont: 185–186 °C.

2. példa

(\pm)-2-[3-Fenoxi-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol [(I), X = H, R = H]

6,9 g (0,04 mol) 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol és 8 ml (0,06 mol) (\pm)-1,2-epoxi-3-fenoxi-propánt 40 ml dimetil-formamidban forralunk 1 órán át. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradék olajat 80 ml etilacetáttal átkristályosítjuk.

Termelés: 4,31 g (33,5%)
Olvadáspont: 168–169 °C (etilacetát).

Az 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol helyett (\pm)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indolt reagáltatva a fenti körülmények között, az 1-metil-2-[3-fenoxi-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indolt kapjuk diasztereomer keverékként, melyet sósavas só formájában izolálunk.

Olvadáspont: 150–152 °C (acetonnitril).

3. példa

1-Benzil-2-[3-(pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol diasztereomer keverék [(I), X = fluoratom, n = 5, R = benzil]

2,62 g (0,010 mol) (\pm)-1-benzil-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol és 4 ml (0,024 mol) (\pm)-1,2-epoxi-

3-(pentafluor-fenoxi)-propánt 50 ml toluolban forralunk 30 órán át. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot n-hexánal oldórszóljuk, szűrjük, n-hexánal mossuk, levegőn szárítjuk.

Termelés: 4,82 g (96%)
Olvadáspont: 123–124 °C.

4. példa

(\pm)-2-[3-(4-Klór-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol [(I), X = klóratom, n = 1, R = H]

3,44 g (0,020 mol) 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol 3,4 ml (0,022 mol) (\pm)-1,2-epoxi-3-(4-klór-fenoxi)-propánal 60 ml toluolban forralunk 5 órán át. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot diizopropil-éterrel oldórszóljuk, szűrjük, diizopropil-éterrel mossuk, levegőn szárítjuk. A kapott nyers terméket (4,84 g) szilikagél oszlopon, diklór-metán/metanol = 9:1 elegyben kromatografáljuk.

Termelés: 1,86 g (26%)
Olvadáspont: 160–161 °C.

A fenti eljárással megfelelő 1-szubstituílt-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékok és 1,2-epoxi-3-(szubsztituílt-fenoxi)-propán-származékot reagáltatva kapjuk az alábbi vegyületeket (zárójelben megadjuk a reakcióhoz használt oldószert, és az oszlop-kromatografáláshoz használt oldószert, vagy oldószerveveréket):

(\pm)-2-[3-(4-brom-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol [(I), X = bromatom, n = 1] (kloroform; kloroform/metanol = 9:1)

Olvadáspont: 177–178 °C.

(\pm)-2-[3-(4-fluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol [(I), X = fluoratom, n = 1] (kloroform; kloroform/metanol = 9:1)

Olvadáspont: 174–175 °C.

1-metil-2-[3-(pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol diasztereomer keverék [(I), X = fluoratom, n = 5] (kloroform; kloroform/metanol = 95:5)

Olvadáspont: 133–134 °C.

1-propil-2-[3-(pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol diasztereomer keverék [(I), X = fluoratom, n = 5] (toluol; etil-acetát)

Olvadáspont: 121–122 °C.

1-fenil-2-[3-(pentafluor-fenoxi)-2-hidroxi-propil]-1,2,3,4-tetrahidro-pirido[3,4-b]indol diasztereomer keverék [(I), X = fluoratom, n = 5] (toluol; etil-acetát)

Olvadáspont: 138–139 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

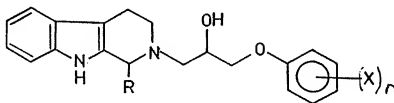
1. Eljárás (I) általános képletű tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékok – ahol
- R jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport,
- X jelentése hidrogénatom vagy halogénatom,
- n jelentése egész szám, melynek értéke 1–5 – és gyógyszeriatlag alkalmazható savadékos sók elcsé-

lítására *azzal jellemezve*, hogy valamely (II) általános képletű tetrahidro-pirido[3,4-b]indol-származékot – ahol R jelentése a fenti – vagy savaddíciós sóját, ez utóbbi esetben bázisfelszabadítás után, valamilyen (III) általános képletű epoxid vegülettel – ahol X és n jelentése a fenti – reagáltatunk és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegületet gyógyszeriatilag alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk.

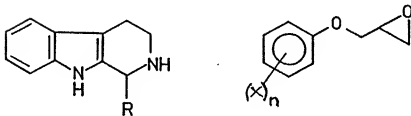
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) és (III) általános képletű vegületek reakcióját valamilyen szerves aprotikus vagy dipolá-

ros-aprotikus oldószerben, az alkalmazott oldószer forráshőmérsékletén hajtjuk végre.

3. Eljárás hatóanyagként az (I) általános képletű vegületeket vagy gyógyszeriatilag alkalmazható savaddíciós sóikat tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamilyen, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegületet – ahol R, X és n jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyszeriparban szokásos hordozó és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



(I)



(II)

(III)